



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños (Revisión)

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ.

Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children
(Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.

DOI: [10.1002/14651858.CD008965.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4).

www.cochranelibrary.com/es

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños

Tom Jefferson¹, Mark A Jones², Peter Doshi³, Chris B Del Mar⁴, Rokuro Hama⁵, Matthew J Thompson⁶, Elizabeth A Spencer⁷, Igho J Onakpoya⁷, Kamal R Mahtani⁷, David Nunan⁷, Jeremy Howick⁷, Carl J Heneghan⁷

¹Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. ²School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ³Department of Pharmaceutical Health Services Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA. ⁴Centre for Research in Evidence-Based Practice (CREBP), Bond University, Gold Coast, Australia. ⁵Japan Institute of Pharmacovigilance, Osaka, Japan. ⁶Department of Family Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA. ⁷Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

Contacto: Tom Jefferson, Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, OX2 6GG, UK. jefferson.tom@gmail.com, jefferson@assr.it.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 1, 2018.

Referencia: Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: [10.1002/14651858.CD008965.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los organismos de salud pública acopian y recomiendan los inhibidores de neuraminidasa (IN) para tratar y prevenir la gripe estacional y pandémica. Estos fármacos se utilizan clínicamente en todo el mundo.

Objetivos

Describir los efectos beneficiosos y perjudiciales potenciales de los IN para la gripe en todos los grupos etarios mediante la revisión de todos los informes de estudios clínicos de ensayos aleatorizados controlados con placebo publicados y no publicados y los comentarios reglamentarios.

Métodos de búsqueda

Se buscaron los registros de ensayos, las bases de datos electrónicas (hasta el 22 de julio de 2013) y los archivos reglamentarios, y se estableció correspondencia con los fabricantes para identificar todos los ensayos. También se solicitaron informes de estudios clínicos. Se focalizó la búsqueda en las fuentes de datos primarios de los fabricantes, pero se comprobó que no había ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados de fuentes no fabricantes mediante la realización de búsquedas electrónicas en las siguientes bases de datos: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), MEDLINE, MEDLINE (Ovid), EMBASE, Embase.com, PubMed (no MEDLINE), Database of Reviews of Effects, NHS Economic Evaluation Database y Health Economic Evaluations Database.

Criterios de selección

Ensayos aleatorizados controlados con placebo en adultos y niños con exposición confirmada o presunta a la gripe que ocurre de forma natural.

Obtención y análisis de los datos

Se extrajeron los informes de estudios clínicos y se evaluó el riesgo de sesgo mediante instrumentos elaborados para este propósito. Los efectos del zanamivir y el oseltamivir con respecto al tiempo hasta el primer alivio de los síntomas, los resultados de la gripe, las complicaciones, las hospitalizaciones y los eventos adversos se analizaron en la población con intención de tratar (intention-to-treat [ITT]). Todos los ensayos fueron patrocinados por los fabricantes.

Resultados principales

Se obtuvieron 107 informes de estudios clínicos de la European Medicines Agency (EMA), GlaxoSmithKline y Roche. Se accedió a los comentarios de la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., EMA y el organismo regulador japonés. Se incluyeron 53 ensayos en Estadio 1 (un criterio de diseño de estudio apropiado) y 46 en Estadio 2 (análisis formal), que incluyeron 20 ensayos de oseltamivir (9623 participantes) y 26 ensayos de zanamivir (14 628 participantes). El informe inadecuado hizo que la mayoría de los estudios de zanamivir y la mitad de los estudios de oseltamivir tuvieran alto riesgo de sesgo de selección. Las medidas aplicadas para proteger a 11 estudios de oseltamivir del sesgo de realización fueron inadecuadas debido a la presentación no idéntica del placebo. El sesgo de desgaste fue alto entre los estudios de oseltamivir y también hubo evidencia de informe selectivo en los estudios de zanamivir y de oseltamivir. Las intervenciones con placebo en ambos grupos de ensayos pueden haber contenido sustancias activas.

Tiempo hasta el primer alivio de los síntomas. En adultos, el tratamiento con oseltamivir redujo el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en 16,8 horas (intervalo de confianza [IC] del 95%: 8,4 a 25,1 horas; $p < 0,0001$). Este resultado representa una reducción del tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de siete a 6,3 días. No hubo efecto en los niños asmáticos, pero por otra parte, sí lo hubo en los niños sanos (reducción en una diferencia de medias de 29 horas; IC del 95%: 12 a 47 horas; $p = 0,001$). El zanamivir redujo el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en los adultos en 0,60 días (IC del 95%: 0,39 a 0,81 días; $p < 0,00001$), lo que se equipara a una reducción en la duración media de los síntomas de 6,6 a 6,0 días. El efecto en los niños no fue significativo. En el análisis de subgrupos, no se encontró evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento con zanamivir sobre el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en los adultos de los subgrupos infectados por la gripe e infectados por enfermedad no gripe ($p = 0,53$).

Hospitalizaciones. El tratamiento con oseltamivir en adultos no tuvo efectos significativos sobre las hospitalizaciones: diferencia de riesgo (DR) 0,15% (IC del 95%: -0,78 a 0,91). Tampoco hubo efectos significativos en los niños ni en la profilaxis. No se informaron datos de la hospitalización tras el tratamiento con zanamivir.

Complicaciones graves de la gripe o que provocaron el retiro del estudio. En los ensayos en adultos, el tratamiento con oseltamivir no redujo significativamente las complicaciones clasificadas como graves o que provocaron el retiro del estudio (DR 0,07%; IC del 95%: -0,78 a 0,44), ni en los ensayos de tratamiento en niños; tampoco lo hizo el zanamivir en el tratamiento de adultos o en la profilaxis. No hubo eventos suficientes para comparar este resultado para el oseltamivir en la profilaxis ni para el zanamivir en el tratamiento en niños.

Neumonía. El oseltamivir redujo significativamente la neumonía autoinformada, mediada por el investigador y no verificada (DR 1,00%, IC del 95%: 0,22 a 1,49); número necesario a tratar para beneficiar (NNTB) = 100 (IC del 95%: 67 a 451) en la población tratada. El efecto no fue significativo en los cinco ensayos que utilizaron una forma de diagnóstico más detallada para la neumonía. No hubo definiciones de neumonía (u otras complicaciones) en los ensayos. Ningún estudio de tratamiento con oseltamivir informó efectos sobre la neumonía confirmada radiológicamente. No hubo efectos significativos sobre la neumonía no comprobada en los niños. No hubo efectos significativos del zanamivir sobre la neumonía autoinformada o confirmada radiológicamente. En la profilaxis, el zanamivir redujo significativamente el riesgo de neumonía autoinformada, mediada por el investigador, no comprobada en los adultos (DR 0,32%; IC del 95%: 0,09 a 0,41); NNTB = 311 (IC 95% 244 a 1086), pero no el oseltamivir.

Bronquitis, sinusitis y otitis media. En los ensayos en adultos, el tratamiento con zanamivir redujo significativamente el riesgo de bronquitis (DR 1,80%; IC del 95%: 0,65 a 2,80); NNTB = 56 (36 a 155), pero no el oseltamivir. Ningún IN redujo significativamente el riesgo de otitis media y sinusitis en adultos y en niños.

Efectos perjudiciales del tratamiento. El oseltamivir en el tratamiento de adultos aumentó el riesgo de náuseas (RD 3,66%, IC del 95%: 0,90 a 7,39); número necesario a tratar para dañar (NNTH) = 28 (IC del 95%: 14 a 112) y vómitos (RD 4,56%, IC del 95%: 2,39 a 7,58); NNTH = 22 (14 a 42). La proporción de participantes con un aumento cuatro veces mayor en los niveles de anticuerpos fue significativamente inferior en el grupo tratado en comparación con el grupo control (RR 0,92; IC del 95%: 0,86 a 0,97; estadística $I^2 = 0\%$) (diferencia absoluta del 5% entre los brazos). El oseltamivir disminuyó significativamente el riesgo de diarrea (DR 2,33%, IC del 95%: 0,14 a 3,81); NNTB = 43 (IC del 95%: 27 a 709) y los eventos cardíacos (DR 0,68%, IC del 95%: 0,04 a 1,0); NNTB = 148 (101 a 2509) en comparación con el placebo durante el período de tratamiento. Hubo un efecto de dosis-respuesta sobre los eventos psiquiátricos en los dos ensayos de tratamiento "fundamental" con oseltamivir, WV15670 y WV15671, con 150 mg (dosis estándar) y 300 mg diarios (dosis alta) ($p = 0,038$). El tratamiento con oseltamivir en niños provocó vómitos (DR 5,34%; IC del 95%: 1,75 a 10,29); NNTH = 19 (IC del 95%: 10 a 57). Hubo una proporción significativamente inferior de niños que recibieron oseltamivir con un aumento cuatro veces mayor de anticuerpos (RR 0,90; IC del 95%: 0,80 a 1,00; $I^2 = 0\%$).

Profilaxis. En los ensayos de profilaxis, el oseltamivir y el zanamivir redujeron el riesgo de gripe sintomática en los individuos (oseltamivir: DR 3,05% (95% CI 1,83 a 3,88); NNTB = 33 (26 a 55); zanamivir: DR 1,98% (95% CI 0,98 a 2,54); NNTB = 51 (40 a 103)) y en los hogares (oseltamivir: DR 13,6% (95% CI 9,52 a 15,47); NNTB = 7 (6 a 11); zanamivir: DR 14,84% (95% CI 12,18 a 16,55); NNTB = 7 (7 a 9)). No hubo

efectos significativos sobre la gripe asintomática (oseltamivir: RR 1,14 (IC del 95%: 0,39 a 3,33); zanamivir: RR 0,97 [IC del 95%: 0,76 a 1,24]). La enfermedad no gripe o enfermedad tipo gripe no se pudo evaluar, debido a que los datos no se informaron completamente. En los estudios de profilaxis con oseltamivir, los eventos adversos psiquiátricos aumentaron al combinar los períodos con y sin tratamiento (DR 1,06%; IC del 95%: 0,07 a 2,76); NNTH = 94 (IC del 95%: 36 a 1538) en la población de tratamiento de estudio. El oseltamivir aumentó el riesgo de cefaleas durante el tratamiento (DR 3,15%, IC del 95%: 0,88 a 5,78); NNTH = 32 (IC del 95%: 18 a 115), eventos renales durante el tratamiento (DR 0,67%, IC del 95%: -2,93 a 0,01); NNTH = 150 (NNTH 35 a NNTB > 1000) y náuseas durante el tratamiento (DR 4,15%, IC del 95%: 0,86 a 9,51); NNTH = 25 (IC del 95%: 11 a 116).

Conclusiones de los autores

El oseltamivir y el zanamivir tienen efectos no específicos pequeños sobre la reducción del tiempo hasta el alivio de los síntomas de la gripe en adultos, pero no en los niños asmáticos. La administración de cualquiera de estos fármacos como profilaxis reduce el riesgo de contraer gripe sintomática. Los ensayos de tratamiento con oseltamivir o zanamivir no responden a la pregunta de si se reducen las complicaciones de la gripe (como la neumonía), debido a la falta de definiciones de diagnóstico. La administración de oseltamivir aumenta el riesgo de efectos adversos como náuseas, vómitos, efectos psiquiátricos y eventos renales en los adultos, así como los vómitos en los niños. La menor biodisponibilidad puede explicar la menor toxicidad del zanamivir comparado con el oseltamivir. Se debe considerar el equilibrio entre los efectos beneficiosos y perjudiciales cuando se decida acerca de la administración de ambos IN para la profilaxis o el tratamiento de la gripe. El mecanismo de acción específico para los virus de la gripe propuesto por los productores no se corresponde con la evidencia clínica.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Información reglamentaria sobre los ensayos de oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza) para la gripe en adultos y niños

El oseltamivir y el zanamivir se acopian en muchos países para tratar y prevenir la gripe estacional y pandémica antes de que esté disponible una vacuna contra la gripe compatible con el virus circulante. El oseltamivir es clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un fármaco esencial.

Cómo se enfocó esta revisión

La revisión sobre los fármacos antivirales zanamivir y oseltamivir para la gripe en adultos y niños se ha actualizado y combinado sobre la base de los informes de los fabricantes a los reguladores (informes de estudios clínicos) y los comentarios de los reguladores. A estos comentarios e informes se les ha llamado "información reglamentaria". Los informes de estudios clínicos son documentos extensos no publicados, con detalles importantes sobre los ensayos que formaron la base para la aprobación comercial. Incluyen los protocolos, métodos y resultados. Los informes de estudios clínicos hasta la fecha han sido confidenciales, y solo los han visto los fabricantes y los reguladores.

Razones para adoptar este enfoque

En las versiones anteriores de esta revisión, se identificaron discrepancias no resueltas en los datos presentados en los informes de ensayos publicados, así como sesgo significativo de publicación. Por lo tanto, se decidió no utilizar los datos de los artículos en revistas, sino incluir los documentos generados durante los procesos de autorización. Se ha accedido a los datos del Reino Unido, los EE.UU., la European Medicines Agency (EMA), el organismo regulador japonés e informes de estudios clínicos de los fabricantes (después de una campaña prolongada en los medios de comunicación). Lo anterior ha permitido comprobar la información de los ensayos aleatorizados controlados con placebo en adultos y niños con exposición confirmada o presunta a la gripe que ocurre de forma natural.

Según las evaluaciones de los documentos reglamentarios (que excedieron las 160 000 páginas), se concluyó que hubo problemas significativos con el diseño, la realización, el informe y la disponibilidad de información de muchos de los ensayos.

Lo que se ha encontrado

En esta revisión, se han utilizado los datos de 46 ensayos (20 estudios de oseltamivir y 26 de zanamivir). Se identificaron problemas en el diseño de muchos de los estudios que se incluyeron, lo que afecta la confianza en sus resultados. Se encontró que ambos fármacos acortan la duración de los síntomas de la enfermedad tipo gripe (gripe no confirmada o "la gripe") en menos de un día. Según los datos de todos los pacientes reclutados en los ensayos de tratamiento con oseltamivir, el oseltamivir no afectó al número de hospitalizaciones. Los ensayos de zanamivir no registraron este resultado. El informe de los efectos sobre la neumonía y otras complicaciones de la gripe como la bronquitis, la infección del oído medio (otitis media) y la sinusitis no fue confiable, como mostró el formulario de informe de casos en los documentos de los ensayos. Algunos formularios mostraron limitaciones en los criterios de diagnóstico de la neumonía. Los comentarios reglamentarios señalaron problemas como la pérdida de los registros diarios de seguimiento de los participantes. En los niños con asma, no hubo efectos claros sobre el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas.

Los ensayos de profilaxis indicaron que el oseltamivir y el zanamivir redujeron el riesgo de gripe sintomática en los individuos y las familias. No hubo evidencia de un efecto sobre la gripe asintomática o sobre la enfermedad no gripe o la enfermedad tipo gripe, pero los problemas en la realización de los ensayos impiden establecer cualquier conclusión definitiva.

El uso del oseltamivir se asoció con náuseas, vómitos, cefaleas, episodios renales y psiquiátricos; en estos tres últimos casos, se utilizó para prevenir la gripe (profilaxis). Su efecto en el corazón no está claro: puede reducir los síntomas cardíacos, pero puede inducir graves problemas del ritmo cardíaco. En los ensayos en adultos, el tratamiento con zanamivir no aumentó el riesgo de informe de eventos adversos. La evidencia sobre los posibles efectos perjudiciales asociados con el tratamiento con zanamivir en niños fue escasa.

Acuerdo con otros hallazgos

La falta de evidencia convincente que demuestre un efecto sobre las complicaciones coincide con las conclusiones conservadoras que sobre ambos fármacos extrajo la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. La FDA solamente aceptó los planteamientos de la efectividad de ambos fármacos para la prevención y el tratamiento de los síntomas de la gripe, pero no sobre otros efectos (como la interrupción de la propagación del virus de la gripe de persona a persona o la prevención de la neumonía). La FDA describió el rendimiento general de ambos fármacos como "moderado".

Mecanismo de acción de los efectos beneficiosos

Todos estos resultados indican que la respuesta inmune baja con bajos niveles de citocinas proinflamatorias, que es inducida por la acción del carboxilato de oseltamivir, puede reducir los síntomas de la gripe, lo que no está relacionado con la inhibición de la duplicación del virus de la gripe. El efecto hipotérmico o antipirético potencial del oseltamivir como un depresor del sistema nervioso central también puede contribuir a la reducción evidente de los síntomas del huésped. Las afirmaciones realizadas sobre la capacidad del oseltamivir de interrumpir la transmisión viral y reducir las complicaciones no son apoyadas por los datos a los que se pudo obtener acceso.

El mecanismo de acción propuesto por los productores (específico para el virus de la gripe) no se corresponde con la evidencia clínica que indica una acción multisistémica y central.